

(19)日本国特許庁 (JP) (12) 公開特許公報 (A) (11)特許出願公開番号  
 特開2001-31660  
 (P2001-31660A)  
 (43)公開日 平成13年2月6日(2001.2.6)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード(参考)
C 07 D 277/34		C 07 D 277/34	4 C 03 3
A 61 K 31/00	6 0 3	A 61 K 31/00	6 0 3 K 4 C 08 6
	6 0 5		6 0 3 L
	6 0 9		6 0 5 G
			6 0 9 G

審査請求 未請求 請求項の数4 OL (全17頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平11-200556	(71)出願人	597051148 株式会社医薬分子設計研究所 東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本 郷ビル4F
(22)出願日	平成11年7月14日(1999.7.14)	(72)発明者	影近 弘之 東京都練馬区大泉町2-39-6
		(72)発明者	深沢 弘志 東京都大田区東嶺町30-12
		(74)代理人	100096219 弁理士 今村 正純 (外2名) Fターム(参考) 40033 AD01 AD03 AD17 AD20 40086 AA01 AA02 AA03 BC82 MA04 NA14 ZA45 ZA70 ZC06

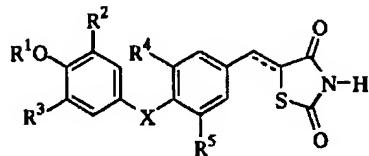
(54)【発明の名称】 甲状腺ホルモン様作用物質

(57)【要約】

【解決手段】 式(I) [R<sup>1</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し; R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し; Xは-O-、-S-、-NR<sup>6</sup>-、-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-、-CH(OR<sup>9</sup>)-、又は-CO-(式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、及びR<sup>9</sup>はそれぞれ独立に水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す)を示し、—は単結合又は二重結合を示す]で表される化合物又はその塩。

【効果】 甲状腺ホルモン様作用を有しており、肥満症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症などの疾患の治療及び/又は予防のための医薬の有効成分として有用である。

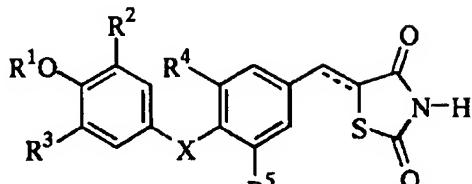
【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記の一般式(I) :

【化1】



[式中、R<sup>1</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；Xは-O-、-S-、-NR<sup>6</sup>-、-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-、-CH(OR<sup>9</sup>)-、又は-CO-（式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、及びR<sup>9</sup>はそれぞれ独立に水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す）を示し、—は単結合又は二重結合を示す]で表される化合物又はその塩。

【請求項2】 Xが-O-である請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項3】 請求項1又は2に記載の化合物又は生理的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬。

【請求項4】 請求項1又は2に記載の化合物又は生理的に許容されるその塩を有効成分として含む甲状腺ホルモン様作用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、甲状腺ホルモン様作用を有する新規化合物に関するものである。

【0002】

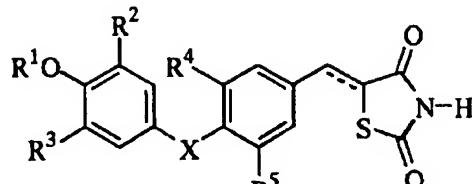
【従来の技術】 甲状腺ホルモンは3,5,3'-トリヨードチロニンを主な活性本体とし、脊椎動物の代謝、発育、分化の調節に重要な働きをしている。甲状腺ホルモンは、核内レセプター・スーパーファミリー (Evans, R. M., Science, 240, p. 889, 1988) に属する甲状腺ホルモンレセプター (TR) にリガンドとして結合して、標的遺伝子の転写活性化又は抑制を引き起こすことにより作用を発揮する。甲状腺ホルモンは、例えば、心血管系への作用、エネルギー代謝、脂質代謝などを制御しており、臨床的には、肥満症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化の治療薬となる可能性がある。しかしながら、多彩な生理作用による副作用、例えば狭心症や心筋梗塞などを有しているため、新規な甲状腺ホルモン様作用物質の開発が望まれている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】 本発明の課題は、甲状腺ホルモンレセプターに作用して甲状腺ホルモン様作用を有する化合物を提供することにある。本発明者は上記の課題を解決すべく銳意努力した結果、下記の一般式(I)で表わされる新規化合物が甲状腺ホルモン様作用を有することを見いだし、本発明を完成するに至った。

【0004】 すなわち、本発明によれば、下記の一般式(I) :

【化2】



[式中、R<sup>1</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；Xは-O-、-S-、-NR<sup>6</sup>-、-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-、-CH(OR<sup>9</sup>)-、又は-CO-（式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、及びR<sup>9</sup>はそれぞれ独立に水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す）を示し、—は単結合又は二重結合を示す]で表される化合物又はその塩が提供される。

【0005】 別の観点から、本発明により、上記一般式(I)又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬が提供される。この医薬は、例えば、肥満症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症などの疾患の治療及び／又は予防に有用である。また、本発明により、上記一般式(I)又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む甲状腺ホルモン様作用剤が提供される。さらに、上記医薬の製造のための上記一般式(I)又は生理学的に許容されるその塩の使用、及び肥満症、高コレステロール血症、又はアテローム性動脈硬化症などの疾患の治療及び／又は予防方法であって、上記一般式(I)又は生理学的に許容されるその塩の治療及び／又は予防有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

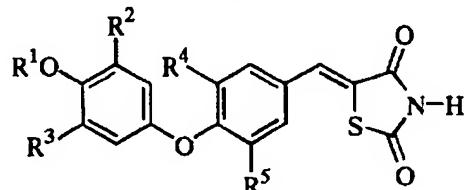
【0006】

【発明の実施の形態】 本明細書において、C<sub>1-6</sub>アルキル基は直鎖状、分枝鎖状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよい。例えば、メチル基、エチル基、n-ブロピル基、イソブロピル基、シクロブロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、シクロブロピルメチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、シクロブチルメチル基、n-ヘキシリ基、シクロヘキシリ基などを用いることができる。また、本明細書においてハロゲン原子という場合には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい。

【0007】 Xは酸素原子であることが好ましい。R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>が示すハロゲン原子としてはヨウ素原子が好ましく、R<sup>3</sup>が示すハロゲン原子は臭素原子又はヨウ素原子であることが好ましい。R<sup>2</sup>又はR<sup>3</sup>が示すアルキル基としては、イソブロピル基、イソブチル基、tert-ブチル基などの嵩高いアルキル基が好ましい。R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>が示すアルキル基としてはメチル基が好ましい。

【0008】 本発明の化合物は塩として存在する場合が

ある。また、置換基の種類により 1 又は 2 個以上の不斉炭素を有する場合があるが、いずれの不斉炭素の立体配置も特に限定されない。任意の塩、不斉炭素に基づく光学活性体やジアステレオ異性体などの立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などは、いずれも本発明の範囲に包含される。また、上記化合物又はその塩の水和物又は溶媒和物も本発明の範囲に包含される。



【0011】

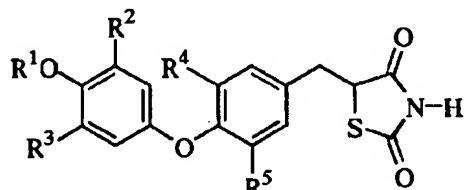
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
1	H	H	I	I	I
2	H	I	I	I	I
3	CH <sub>3</sub>	I	I	I	I
4	H	H	Br	I	I
5	H	H	tertBu	I	I
6	CH <sub>3</sub>	H	tertBu	I	I
7	CH <sub>3</sub>	tertBu	tertBu	I	I
8	H	H	isoPr	I	I
9	H	H	isoPr	H	H
10	H	H	isoPr	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

【0012】本発明の化合物の代表例として、上記に化学式を示した化合物 1～15 の製造方法を下記のスキームに示す。また、これらの化合物の製造方法を、本明細書の実施例に詳細かつ具体的に示した。もっとも、本発明の化合物の製造方法は下記のスキームに記載されたものに限定されることはない。当業者は、下記スキームに示された製造方法及び実施例の具体的説明を参照しつつ、

【0009】一般式(I)で表わされる本発明の化合物のうち、好ましい化合物として X が -O- である以下の化合物を挙げることができるが、本発明の範囲はこれらの化合物に限定されることはない。

【0010】

【化3】



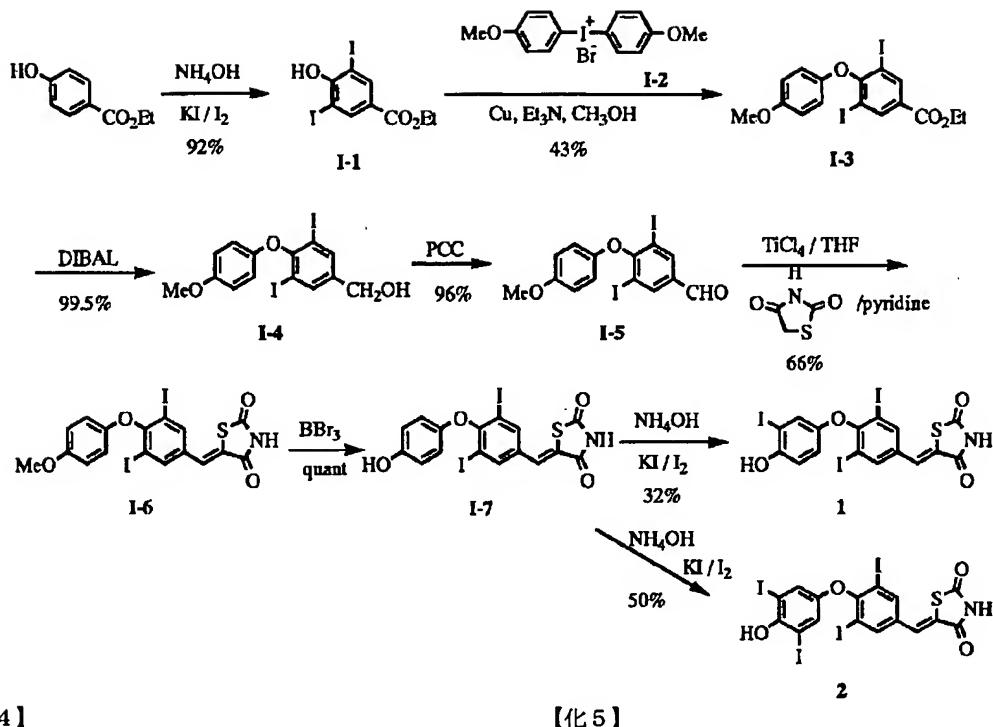
【表1】

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
11	H	H	I	I	I
12	H	H	tertBu	I	I
13	H	H	isoPr	I	I
14	H	H	isoPr	H	H
15	H	H	isoPr	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

原料化合物、反応条件、試薬などを適宜選択し、必要に応じてこれらの方針に適宜の修飾ないし改変を加えることにより、一般式(I)に包含される本発明の化合物をいずれも製造することが可能である。

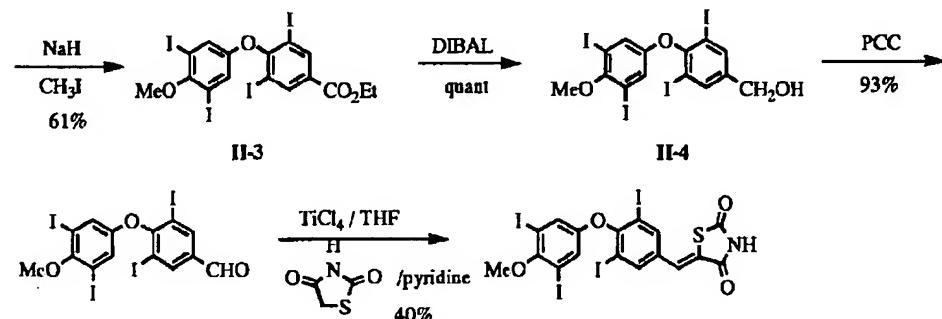
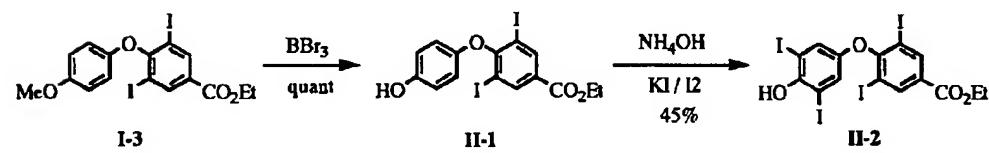
【0013】

【化4】



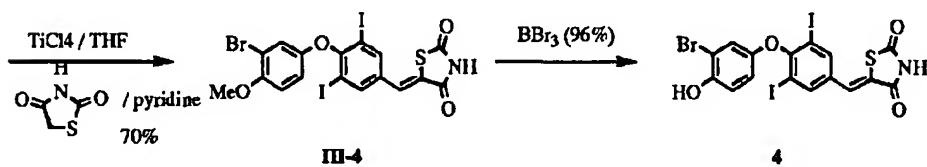
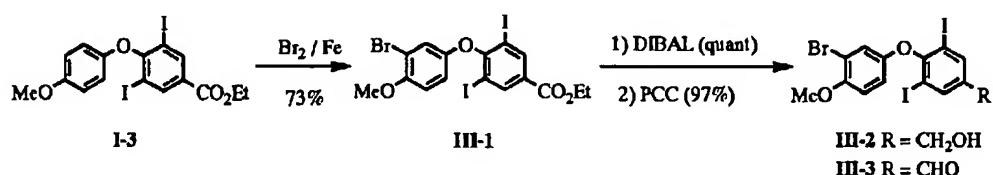
【0014】

【化5】



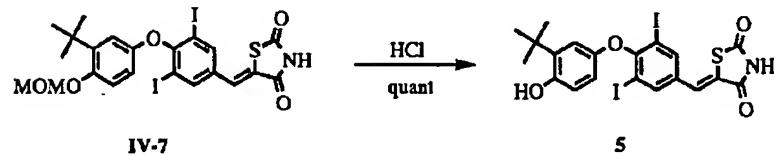
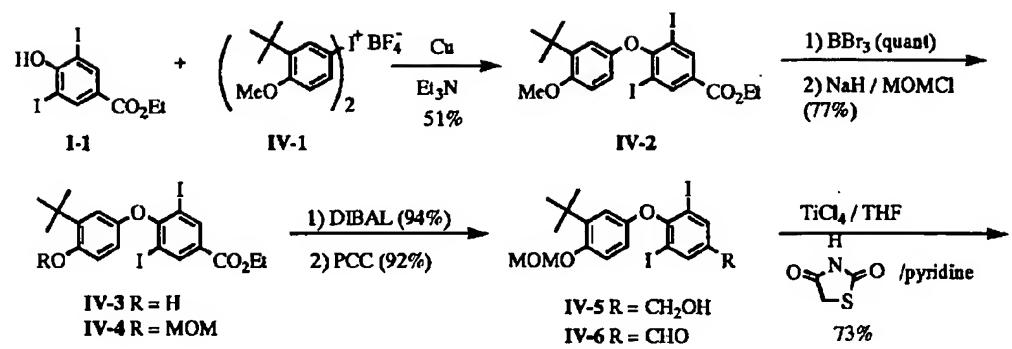
【0015】

【化6】



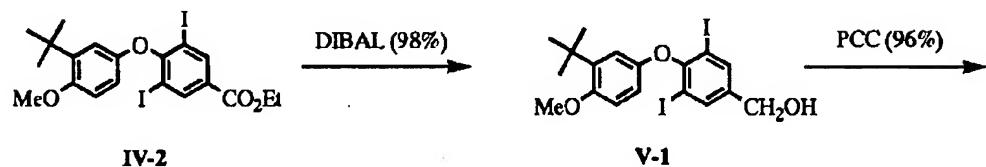
【0016】

【化7】



【0017】

【化8】

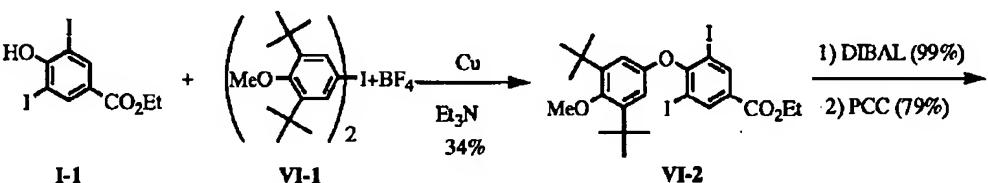


IV-2

V-1

【0018】

【化9】



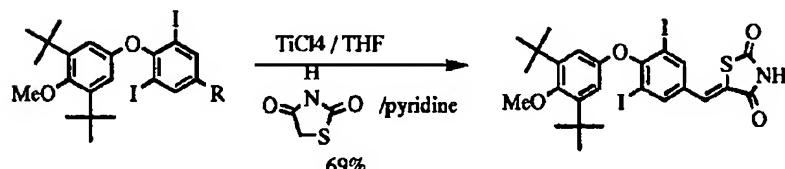
I-1

VI-1

VI-2

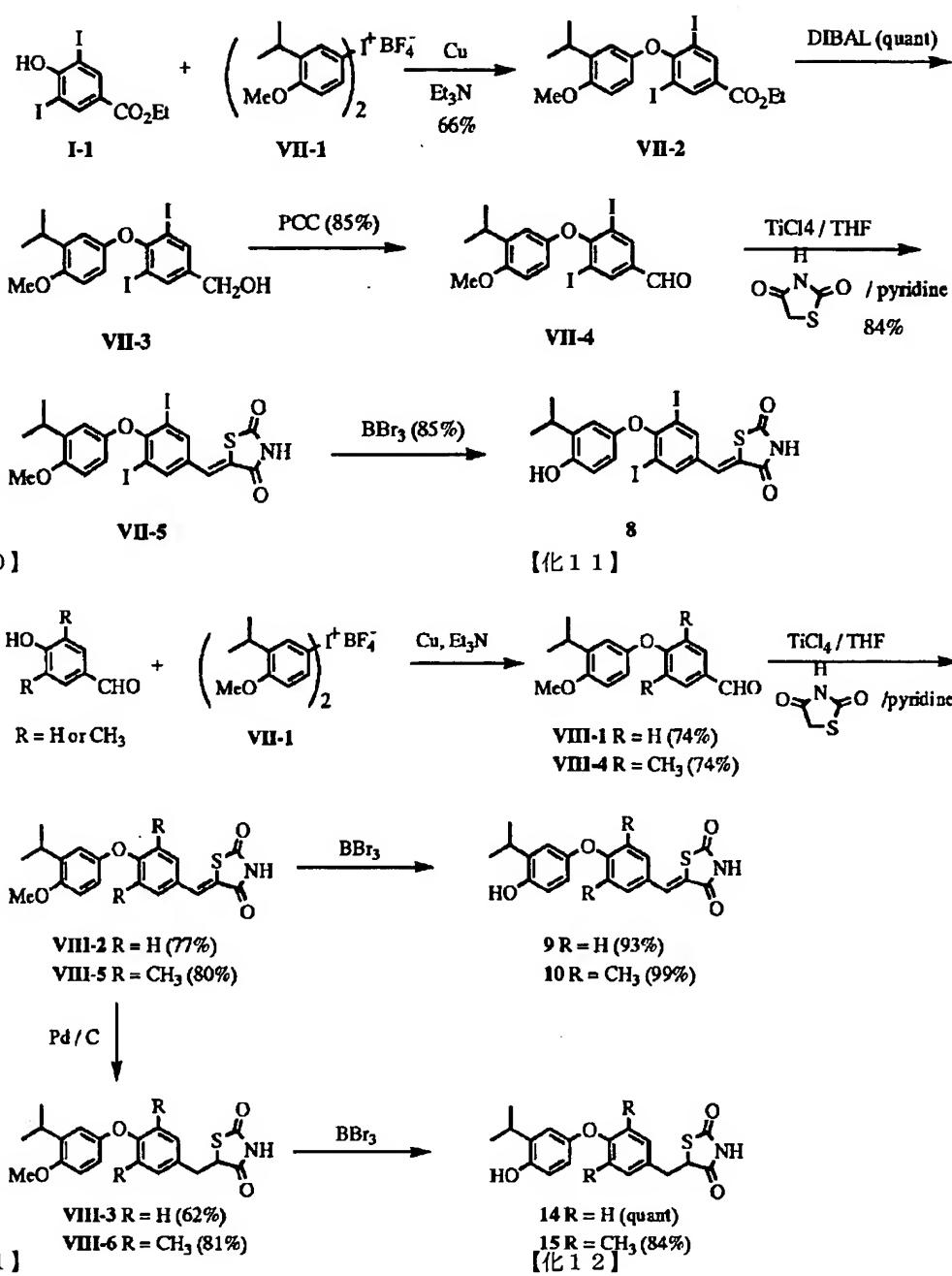
【0019】

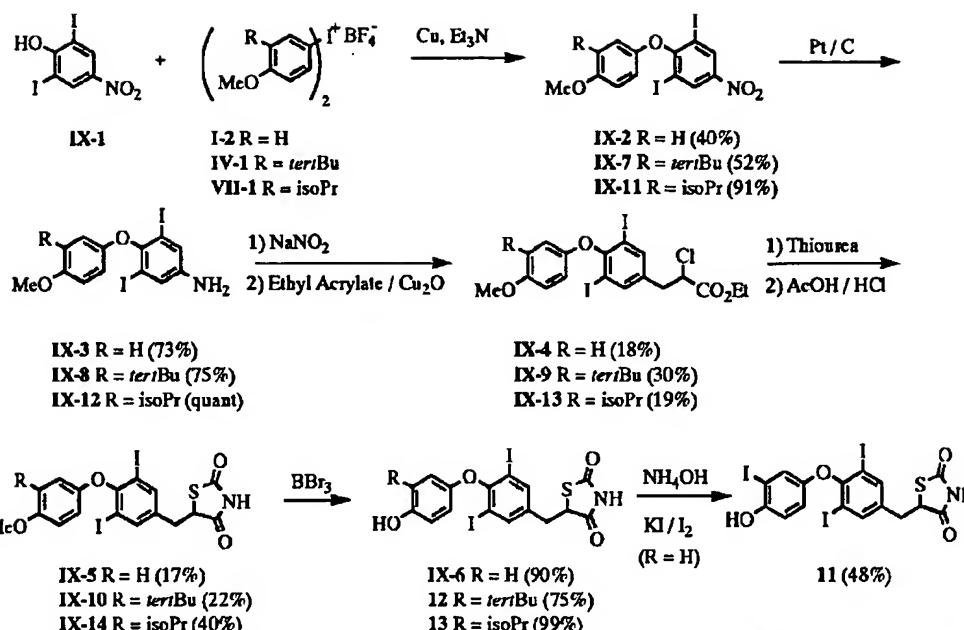
【化10】



VI-3 R = CH<sub>2</sub>OH

VI-4 R = CHO





【0022】式(I)で表わされる化合物は、核内の甲状腺ホルモンレセプターに結合して該レセプターを活性化し、甲状腺ホルモン様作用を發揮することができる。この結果、本発明の化合物は、例えば、肥満症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症などの疾患の治療及び／又は予防に有用である。本発明の医薬の有効成分としては、上記一般式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩のほか、それらの水和物又はそれらの溶媒和物を用いてもよい。本発明の医薬としては、上記有効成分をそのまま投与してもよいが、一般的には、上記有効成分と1種又は2種以上の製剤用添加物とを含む医薬組成物を調製して投与することが望ましい。本発明の医薬の投与経路は特に限定されず、経口的又は非経口的に投与することが可能である。

【0023】経口投与に適する医薬用組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、及びシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、注射剤、点滴剤、坐剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、経皮吸収剤、軟膏剤、クリーム剤、及び貼付剤等を挙げることができる。製剤用添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を用いることができ、医薬組成物の形態に応じて適宜のものを選択して使用することが可能である。本発明の医薬の投与量は特に限定されず、有効成分である化合物の種類、予防又は治療の目的、適用すべき疾患の種類、患者の年齢や症状、投与経路などの条件に応じて適宜の投与量を選択することが可能である。

#### 【0024】

【実施例】以下、本発明を実施例によりさらに具体的に

説明するが、本発明の範囲は下記の実施例の範囲に限定されることはない。実施例中の化合物番号及び製造工程は上記のスキーム中に記載されたものと同じである。

#### 例1：化合物I-1の合成

4-ハイドロキシ安息香酸エチルエステル 10.00 g (60.24 mmol) を 180 ml のアンモニア水に溶かし、ヨウ化カリウム 124 g (747 mmol)、ヨウ素 36.7 g (145 mmol) を 120 ml の水に溶かして加え、攪拌した。24時間後、濃塗酸を加えて酸性とし、エーテルで抽出した。有機相を水、食塩水で洗い MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン : n-ヘキサン = 1 : 1）で精製して化合物I-1を 2.36 g (92 %)を得た。

化合物I-1: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.36 (s, 2 H), 6.12 (s, 1 H), 4.35 (q, J = 8.1 Hz, 2 H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。

【0025】化合物I-1 2.00 g (4.78 mmol) および化合物I-2 4.03 g (9.57 mmol) にトリエチルアミン 1 ml、銅粉 0.7 g、無水メタノール 20 mlを加え、室温で24時間攪拌した。銅を濾過して取り除き、濾液を濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。有機相を 1 N 塩酸、水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水、食塩水で洗い MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 6）で精製して、化合物I-3とp-ジメトキシベンゼンの4:1の混合物 1.14 g (43 %)を得た。

#### 化合物I-3:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.51 (s, 2 H), 6.83 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 6.70 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。

【0026】化合物I-3 1.13 g (2.16 mmol) をテトラ

ヒドロフラン (THF) 6 mlにとかし、0°CにてDIBAL (1 M トルエン溶液) 6.47 ml (6.47 mmol) を徐々に加えて攪拌した。20分後、反応液を2 N 塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) で精製して、化合物 I-4 951 mg (99.5 %)を得た。

化合物 I-4 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.86 (s, 2 H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.71 (d, J = 9.3 Hz, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 1.83 (br s, 1 H)。

【0027】化合物 I-4 880 mg (1.83 mmol) をメタノールフリー塩化メチレン 8 ml にとかし、PCC 1.18 g (5.48 mmol) を加えて室温で攪拌した。1時間後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4) により精製して、化合物 I-5 838 mg (96 %)を得た。

化合物 I-5 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.87 (s, 1 H), 8.35 (s, 2 H), 6.84 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 6.71 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H)

【0028】TiCl<sub>4</sub> 596 mg (1.72 mmol) を四塩化炭素 1 mlにとかし、アルゴン下、冰冷した THF 3 ml の中に 15 分かけて徐々に加えた。黄色い沈殿が生成したところで、化合物 I-5 200 mg (0.42 mmol)、チアゾリジンジオン 58.5 mg (0.5 mmol)、無水ピリジン 1 ml (12.4 mmol) のTHF 3 ml溶液を 0°Cで加え、室温で23時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、固形物を濾過して除去した。濾液を水、2N 塩酸、飽和重曹水、食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2 → 1 : 1) で精製して、化合物 I-6 158 mg (66 %)を得た。

化合物 I-6 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 12.14 (br s, 1 H), 8.12 (s, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 6.89 (d, J = 9.3 Hz, 2 H), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 3.72 (s, 3 H)

【0029】化合物 I-6 140 mg (0.24 mmol) をメタノールフリー塩化メチレン 4 mlに懸濁し、0 °CにてBBr<sub>3</sub> (1 M 塩化メチレン溶液) 0.97 ml (0.97 mmol) を加えて0 °Cにて2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和重曹水、食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去して化合物 I-7の粗生成物 136 mg (定量的)を得た。

化合物I-7 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 12.70 (br s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 8.10 (s, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 6.70 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 6.57 (d, J = 9.0 Hz, 2 H)

【0030】化合物 I-7 140 mg (0.25 mmol) をアンモニア水 10 mlにとかし、ヨウ化カリウム 255 mg (1.54

mmol) 、ヨウ素 75.5 mg (0.30 mmol) を水 5 mlにとかして加え、室温で攪拌した。7 時間後、2 N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で精製して、化合物1 55 mg (32 %)を得た。

化合物 1：黄色針状晶 (酢酸エチル/n-ヘキサン) ; 融点 261°C;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 12.76 (br s, 1 H), 10.00 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.08 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1 H);

Anal. calcd for C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>4</sub>Si<sub>3</sub> C: 27.81 %, H: 1.17 %, N: 2.03 %, Found C: 27.95 %, H: 1.40 %, N: 2.20 %

【0031】例2：化合物2の合成

化合物 I-7 300 mg (0.53 mmol) をアンモニア水 10 ml にとかし、ヨウ化カリウム 1.09 g (6.58 mmol)、ヨウ素 297 mg (1.17 mmol) を水 8 ml にとかして加え、室温で攪拌した。2.5 時間後、反応液に2 N 塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 3 : 2) で精製して、化合物 2 185mg (50 %)を得た。

化合物 2：淡黄色粉末 (DMF/酢酸エチル/n-ヘキサン) ; 融点 > 300°C;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 12.72 (br s, 1 H), 9.56 (s, 1 H), 8.12 (s, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.14 (s, 2 H);

Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>Si<sub>4</sub> C: 23.52 %, H: 0.86 %, N: 1.71 %, Found C: 23.46 %, H: 1.11 %, N: 1.77 %

【0032】例3：化合物3の合成

化合物 I-3 989 mg (1.89 mmol) を 10 mlの無水塩化メチレンにとかし、0 °CにてBBr<sub>3</sub> (1 M 塩化メチレン溶液) 5.7 ml (5.7 mmol) を加えて2時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあけ、塩化メチレンで抽出した。有機相を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 3 : 8) で精製して、化合物 II-1 1.02 g (定量的)を得た。

化合物 II-1 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.51 (s, 2 H), 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.66 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 4.59 (s, 1 H), 4.39 (q, J = 6.7 Hz, 2 H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)

【0033】化合物 II-1 393 mg (0.77 mmol) をメタノール 10 mlに溶かし、アンモニア水 10 ml及びヨウ化カリウム 793 mg (4.78 mmol) とヨウ素 234 mg (0.92

mmol) を水 5 ml に溶かして加え、室温で 40 分攪拌した。氷冷下濃塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機相を亜硫酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : n-ヘキサン = 1 : 1) で精製して、化合物 II-2 263mg (45 %)を得た。

#### 化合物 II-2 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.51 (s, 2 H), 7.11 (s, 2 H), 5.50 (s, 1 H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)

【0034】NaH (60 % in oil) 21 mg (0.51 mmol) を n-ヘキサンで洗い乾燥、DMF 1 ml に懸濁し、化合物 II-2 260mg (0.34 mmol) を DMF 3 ml に溶かして加え、室温で 15 分攪拌した。反応液に CH<sub>3</sub>I 0.04 ml (0.68 mmol) を加え、30 分攪拌した。反応液に水を加え、エーテルで抽出した。有機相を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去して化合物 II-3 の粗生成物 162 mg (61 %)を得た。

#### 化合物 II-3 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.51 (s, 2 H), 7.16 (s, 2 H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)

【0035】化合物 II-3 160 mg (0.21 mmol) を THF 5 ml にとかし、0 °C にて DIBAL (1 M トルエン溶液) 0.62 ml (0.62 mmol) を徐々に加え、攪拌した。30 分後、2 N 塩酸に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去して化合物 II-4 の粗生成物 173 mg (定量的)を得た。

#### 化合物 II-4 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.87 (s, 2 H), 7.17 (s, 2 H), 4.69 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H)

【0036】化合物 II-4 150 mg (20.4 mmol) をメタノールフリー塩化メチレン 2 ml にとかし、PCC 132 mg (0.61 mmol) を加え、室温で攪拌した。2 時間後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4) により精製して、化合物 II-5 139 mg (93 %)を得た。

#### 化合物 II-5 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.90 (s, 1 H), 8.36 (s, 2 H), 7.17 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H)

【0037】TiCl<sub>4</sub> 107 mg (0.56 mmol) を四塩化炭素 0.8 ml にとかしたものアルゴン下、氷冷した THF 2 ml の中に徐々に加えた。黄色い沈殿が生じたところで、化合物 II-5 137 mg (0.19 mmol)、チアソリジンジオン 26 mg (0.22 mmol)、無水ピリジン 0.2 ml (2.5 mmol) の THF 4 ml 溶液を 0°C で加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、固形物を濾過して除去し、濾液を水、2 N 塩酸、飽和重曹水、食

塩水で順次洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4 → 1 : 2) で精製して、化合物 3 63 mg (40 %、原料回収 35 mg)を得た。

化合物 3：無色粉末 (DMF / 酢酸エチル / n-ヘキサン) ; 融点 > ; 300°C ;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 12.73 (b, 1 H), 8.13 (s, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 7.23 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H) ;

Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>Si<sub>4</sub> C: 24.57 %, H: 1.69 %, N: 1.09 %, Found C: 24.60 %, H: 1.49 %, N: 1.39 %

#### 【0038】例 4：化合物 4 の合成

化合物 I-3 (スキーム I) 431 mg (0.82 mmol) を四塩化炭素 8 ml に溶かし、鉄粉 55 mg (0.99 mmol) を加えた。室温で臭素 0.055 ml (1.07 mmol) を加え、60°C で 1 時間攪拌した。反応液を亜硫酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、塩化メチレンで抽出した。有機相を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 10) で精製して、化合物 III-1 362 mg (73 %)を得た。

#### 化合物 III-1 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.51 (s, 2 H), 7.03 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.65 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1 H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)

【0039】化合物 III-1 355mg (0.59 mmol) を THF 5 ml にとかし、0 °C にて DIBAL (1 M トルエン溶液) 1.77 ml (1.77 mmol) を徐々に加え、30 分攪拌した。反応液を 2 N 塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機相を、食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去して化合物 III-2 360 mg (定量的)を得た。

#### 化合物 III-2 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.86 (s, 2 H), 7.02 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H)

【0040】化合物 III-2 320 mg (0.57 mmol) をメタノールフリー塩化メチレン 6 ml に溶かし、PCC 246 mg (1.14 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4) で精製して、化合物 III-3 308 mg (97 %)を得た。

#### 化合物 III-3 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.89 (s, 1 H), 8.35 (s, 2 H), 7.05 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 6.66 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H)

【0041】TiCl<sub>4</sub> 308 mg (1.61 mmol) を四塩化炭素

2 ml にとかしたものをアルゴン下、氷冷した THF 5 ml の中に 15 分かけて徐々に加えた。黄色い沈殿が生じたところで、化合物 III-3 300 mg (0.54 mmol)、チアゾリジンジオン 75.3 mg (0.64 mmol)、無水ピリジン 0.56 ml (7.1 mmol) の THF 7 ml 溶液を 0°C で加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、固形物を濾過して除去し、濾液を水、2 N 塩酸、飽和重曹水、食塩水で順次洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で精製して、化合物 III-4 246 mg (70 %) を得た。

#### 化合物 III-4 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 12.71 (b, 1 H), 8.12 (s, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.07 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H)

【0042】化合物 III-3 187 mg (0.28 mmol) を無水塩化メチレン 2 ml に懸濁し、0 °C にて BBr<sub>3</sub> (1 M 塩化メチレン溶液) 0.85 ml (0.85 mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : 塩化メチレン = 1 : 2) で精製して、化合物 4 176 mg (96 %) を得た。

化合物 4 : 無色針状晶 (酢酸エチル / n-ヘキサン) ; 融点 253°C ;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 12.68 (br, 1 H), 9.90 (s, 1 H), 8.11 (s, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 6.90 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1 H) ;  
Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>4</sub>SBrI<sub>2</sub> C: 29.84 %, H: 1.25 %, N: 2.17 %, Found C: 29.64 %, H: 1.42 %, N: 1.92 %

#### 【0043】例 5 : 化合物 5 の合成

化合物 I-1 1.00 g (2.39 mmol)、化合物 IV-1 1.55 g (2.87 mmol) にトリエチルアミン 1 ml、銅粉 0.70 g、無水塩化メチレン 20 ml を加え、室温で 18 時間攪拌した。銅を濾過して取り除き、濾液を濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。有機相を 1 N 塩酸、水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水、食塩水で順次洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : n-ヘキサン = 1 : 8) で精製して、化合物 IV-2 706 mg (51%) を得た。

#### 化合物 IV-2 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.04 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 1.31 (s, 9 H)

【0044】化合物 IV-2 700 mg (1.21 mmol) を 10 ml の無水塩化メチレンにとかし、0 °C にて BBr<sub>3</sub> (1 M 塩化メチレン溶液) 3.6 ml (3.6 mmol) を加えて 0°C にて

2 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあけ、塩化メチレンで抽出した。有機相を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去して化合物 IV-3 の粗生成物 693 mg (定量的) を得た。

#### 化合物 IV-3 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.50 (s, 2 H), 6.87 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.54 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.31 (d d, J = 8.6, 3.1 Hz, 1 H), 4.53 (br s, 1 H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.38 (s, 9 H)

【0045】NaH (60 % in oil) 72.9 mg (1.82 mmol) を n-ヘキサンで洗い、DMF 1 ml に懸濁して、化合物 IV-3 685 mg (1.21 mmol) を DMF 3 ml に溶かして加え、室温で攪拌した。20 分後、クロロメチルメチルエーテル 0.18 ml (2.43 mmol) を加え、室温で攪拌した。30 分後、水を加えてエーテルで抽出した。有機相を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 9) で精製して、化合物 IV-4 397 mg 及びそのMOMエステル体 173 mg を得た。

#### 化合物 IV-4 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.50 (s, 2 H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.37 (d d, J = 8.8, 3.1 Hz, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.36 (s, 9 H)

【0046】化合物 IV-4 395 mg (0.65 mmol) を THF 3 ml にとかし、0 °C にて DIBAL (1 M トルエン溶液) 1.95 ml (1.95 mmol) を徐々に加え、攪拌した。20 分後、水にあけ、エーテルで抽出した。有機相を 2 N 塩酸、食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去して化合物 IV-5 の粗生成物 347 mg (94%) を得た。

#### 化合物 IV-5 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.85 (s, 2 H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.36 (d d, J = 8.8, 3.1 Hz, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 1.37 (s, 9 H)

【0047】化合物 IV-5 488 mg (0.86 mmol) をメタノールフリー塩化メチレン 6 ml にとかし、PCC 557 mg (2.59 mmol) を加え、室温で 20 分攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4) で精製して、化合物 IV-6 445 mg (92 %) を得た。

#### 化合物 IV-6 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.88 (s, 1 H), 8.35 (s, 2 H), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.38 (dd, J = 9.1, 3.1 Hz, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 1.37 (s, 9 H)

【0048】TiCl<sub>4</sub> 445 mg (2.34 mmol) を四塩化炭素 2 ml にとかしたものアルゴン下、氷冷した THF 6

ml に 15 分かけて加えた。黄色い沈殿が生じたら、化合物 IV-6 440 mg (0.78 mmol)、チアゾリジンジオン 110 mg (0.94 mmol)、無水ピリジン 0.8 ml (10.5 mmol) の THF 5 ml 溶液を 0°C で加えて、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、固体物を濾過して除去し、濾液を水、2 N 塩酸、飽和重曹水、食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で精製して、化合物 IV-7 377 mg (73 %) を得た。

#### 化合物 IV-7 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 12.70 (b, 1 H), 8.12 (s, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.39 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 1.34 (s, 9 H)

【0049】化合物 IV-7 97 mg (0.15 mmol) を THF 4 ml に溶かし、濃塩酸 1 ml を加え 40 °C で 2 時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加えた。有機相を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 2 : 1) で精製して、化合物 5 95 mg (定量的) を得た。

化合物 5：黄色針状晶 (酢酸エチル / n-ヘキサン)；融点 283°C；

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 12.70 (b, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 8.11 (s, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 6.71 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.25 (dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 1 H), 1.31 (s, 9 H)；  
Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> C: 38.67 %, H: 2.76 %, N: 2.25 %, Found C: 38.39 %, H: 2.92 %, N: 2.23 %

#### 【0050】例 6：化合物 6 の合成

化合物 IV-2 175 mg (0.30 mmol) を THF 4 ml にとかし、0 °C にて DIBAL (1 M トルエン溶液) 0.91 ml (0.91 mmol) を徐々に加え、25 分攪拌した。反応液を 2 N 塩酸にあけ、エーテルで抽出した。有機相を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去して化合物 V-1 の粗生成物 158 mg (98 %) を得た。

#### 化合物 V-1 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.85 (s, 2 H), 6.92 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.38 (d, J = 8.8, 3.1 Hz, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 1.55 (br s, 1 H), 1.35 (s, 9 H)

【0051】化合物 V-1 155 mg (0.29 mmol) をメタノールフリー塩化メチレン 6 ml にとかし、PCC 463 mg (2.15 mmol) を加え、室温で 20 分攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4) で精製して、化合物 V-2 148 mg (96 %) を得た。

#### 化合物 V-2 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.87 (s, 1 H), 8.34 (s, 2 H), 6.91 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.39 (dd, J = 8.8, 3.1 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 1.35 (s, 9 H)

【0052】TiCl<sub>4</sub> 152 mg (0.80 mmol) を四塩化炭素 1 ml にとかしたものアルゴン下、冰冷した THF 3 ml に 15 分かけて加えた。黄色い沈殿が生じたら、化合物 V-2 143 mg (0.27 mmol)、チアゾリジンジオン 37 mg (0.32 mmol)、無水ピリジン 0.3 ml (3.6 mmol) の THF 4 ml 溶液を 0°C で加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、固体物を濾過して除去し、濾液を水、2 N 塩酸、飽和重曹水、食塩水で順次洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で精製して、化合物 6 96 mg (58 %) を得た。

化合物 6：黄色針状晶 (酢酸エチル)；融点 282°C；  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 12.71 (b, 1 H), 8.122 (s, 1 H), 8.121 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.38 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 1.31 (s, 9 H)

#### 【0053】例 7：化合物 7 の合成

化合物 I-1 2.00 g (4.78 mmol)、化合物 VI-1 3.74 g (5.74 mmol)、銅粉 0.70 g、トリエチルアミン 1 ml に無水塩化メチレン 20 ml を加え、室温で 6.5 時間攪拌した。銅を濾過して取り除き、濾液を濃縮した後、塩化メチレンで抽出した。有機相を 1 N 塩酸、食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 12) で精製して、化合物 VI-2 1.03 g (34 %) を得た。

#### 化合物 VI-2 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.51 (s, 2 H), 6.65 (s, 2 H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 1.40 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 1.36 (s, 18 H)

【0054】化合物 VI-2 1.03 g (1.62 mmol) を THF 10 ml にとかし、0 °C にて DIBAL (1 M トルエン溶液) 4.86 ml (4.86 mmol) を徐々に加え、30 分攪拌した。反応液を 2 N 塩酸に加え、エーテルで抽出した。有機相を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4) で精製して化合物 VI-3 953 mg (99 %) を得た。

#### 化合物 VI-3 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.86 (s, 2 H), 6.66 (s, 2 H), 4.68 (s, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 1.80 (br s, 1 H), 1.37 (s, 18 H)

【0055】化合物 VI-3 950 mg (1.60 mmol) をメタ

ノールフリー塩化メチレン 6 ml にとかし、PCC 689 mg (3.20 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4) で精製して、化合物 VI-4 748 mg (79 %) を得た。

化合物 VI-4 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.88 (s, 1 H), 8.35 (s, 2 H), 6.65 (s, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 1.37 (s, 18 H)

【0056】 TiCl<sub>4</sub> 717 mg (3.78 mmol) を四塩化炭素 3 ml にとかしたものとアルゴン下、氷冷した THF 10 ml に 15 分かけて加えた。黄色い沈殿が生じたところで、化合物 VI-4 745 mg (1.26 mmol) 、チアゾリジンジオン 177 mg (1.51 mmol) 、無水ピリジン 1.3 ml (1.66 mmol) の THF 15 ml 溶液を 0°C で加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、固体物を濾過して除去し、濾液を水、2 N 塩酸、飽和重曹水、食塩水で順次洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で精製して、化合物 7 597 mg (69 %) を得た。

化合物 7 : 無色柱状晶 (酢酸エチル / n-ヘキサン) ; 融点 245°C ;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 12.69 (b, 1 H), 8.13 (s, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 6.62 (s, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 1.37 (s, 18 H) ;

Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> C: 43.43 %, H: 3.94 %, N: 2.03 %, Found C: 43.33 %, H: 3.82 %, N: 1.82 %

【0057】例 8 : 化合物 8 の合成

化合物 VII-1 3.67 g (7.18 mmol) を無水塩化メチレン 30 ml に懸濁し、銅粉 500 mg を加えた。氷冷下、化合物 I-1 2.00 g (4.78 mmol) 、トリエチルアミン 0.6 ml を加えた後、室温で 20 時間攪拌した。反応液を濾過して、濾液を塩化メチレンで抽出した。有機相を 2 N 塩酸、食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 10) で精製して、化合物 VII-2 1.78 g (66 %) を得た。

化合物 VII-2 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.50 (s, 2 H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.40 (d, J = 8.8, 3.1 Hz, 1 H), 4.39 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.29 (h, J = 7.1 Hz, 1 H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 6 H)

【0058】化合物 VII-2 1.78 g (3.14 mmol) を THF 10 ml にとかし、0 °C にて DIBAL (1 M トルエン溶液) 9.43 ml (9.43 mmol) を徐々に加え、30 分攪拌した。反応液を 2 N 塩酸にあけ、エーテルで抽出した。有機相を、食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去して化合物 VII-3 の粗生成物 1.65 g (定量的) を

得た。

化合物 VII-3 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.85 (s, 2 H), 6.80 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.40 (d, J = 9.0, 3.1 Hz, 1 H), 4.66 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.28 (h, J = 7.0 Hz, 1 H), 1.78 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 1.18 (d, J = 7.0 Hz, 6 H)

【0059】化合物 VII-3 1.65 g (3.15 mmol) をメタノールフリー塩化メチレン 8 ml に溶かし、PCC 1.37 g (6.34 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4) で精製して、化合物 VII-4 1.46 g (85 %) を得た。

化合物 VII-4 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.88 (s, 1 H), 8.35 (s, 2 H), 6.79 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.40 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.29 (h, J = 7.0 Hz, 1 H), 1.18 (d, J = 7.0 Hz, 6 H)

【0060】 TiCl<sub>4</sub> 1.54 g (8.05 mmol) を四塩化炭素 8 ml にとかしたものとアルゴン下、氷冷した THF 20 ml に 15 分かけて加えた。黄色い沈殿が生じたところで、化合物 VII-4 1.40 g (2.68 mmol) 、チアゾリジンジオン 376 mg (3.22 mmol) 、無水ピリジン 2.8 ml (35 mmol) の THF 5 ml 溶液を 0°C で加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、固体物を濾過して除去し、濾液を水、2 N 塩酸、飽和重曹水、食塩水で順次洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で精製して、化合物 VII-5 1.41 g (84 %) を得た。

化合物 VII-5 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 12.70 (b, 1 H), 8.11 (s, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 6.35 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1 H), 4.02 (h, J = 7.1 Hz, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 6 H)

【0061】化合物 VII-5 1.45 g (2.25 mmol) を無水塩化メチレン 8 ml に懸濁し、0°C にて BBr<sub>3</sub> (1 M 塩化メチレン溶液) 4.51 ml (4.51 mmol) を加え、6 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で精製して、化合物 8 842 mg (62 %) を得た。

化合物 8 : 無色粉末 (THF / 酢酸エチル / n-ヘキサン) ; 融点 222°C ;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 12.69 (b, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.10 (s, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.64 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 6.23

(dd,  $J = 8.8, 2.9$  Hz, 1 H), 3.15 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 1.11 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6 H);  
Anal. Calcd for  $C_{19}H_{15}NO_4Si_2$  C: 37.58 %, H: 2.49 %, N: 2.31 %, Found C: 37.43 %, H: 2.52 %, N: 2.13 %

#### 【0062】例9：化合物9の合成

化合物VII-1 2.66 g (5.20 mmol)を無水塩化メチレン 17 mlに懸濁し、銅粉 413 mg を加えた。氷冷下、p-ハイドロキシベンズアルデヒド 488 mg (6.00 mmol)、トリエチルアミン 0.5 ml を加えて、室温で6時間攪拌した。反応液を濾過し、塩化メチレンで抽出した。有機相を、2 N 塩酸、食塩水で洗い、 $MgSO_4$  で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 8) で精製して、化合物VIII-1 796 mg (74 %)を得た。

化合物VIII-1 :

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.90 (s, 1 H), 7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.00 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 6.95 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H), 6.83-6.89 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.32 (h,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 1.19 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6 H)

【0063】 $TiCl_4$  1.67 g (8.78 mmol)を四塩化炭素 8 ml にとかしたものアルゴン下、氷冷した THF 20 ml に 15 分かけて加えた。黄色い沈殿が生じたところで、化合物VIII-1 790 mg (2.93 mmol)、チアゾリジンジオン 411 mg (3.52 mmol)、無水ピリジン 3 ml (39 mmol) の THF 20 ml 溶液を 0°C で加え、室温で6時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、固形物を濾過して除去し、濾液を水、2 N 塩酸、飽和重曹水、食塩水で洗い、 $MgSO_4$  で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) で精製して、化合物VIII-2 831 mg (77 %)を得た。

化合物VIII-2 :

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ , 30°C) 12.51 (br s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.58 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2 H), 7.01 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2 H), 6.99 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 6.96 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1 H), 6.91 (dd,  $J = 8.8, 2.9$  Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 1.13 (s, 6 H)

【0064】化合物VIII-2 100 mg (0.27 mmol)を無水塩化メチレン 2 ml に懸濁し、0 °C にて  $BBr_3$  (1 M 塩化メチレン溶液) 0.81 ml (0.81 mmol)を加え、3時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗い、 $MgSO_4$  で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3 → 酢酸エチル) で精製して、化合物9 89.5 mg (93 %)を得た。

化合物9：黄色板状結晶 (酢酸エチル)；融点 206°C；

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ , 30°C) 12.50 (br s, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.56 (d,  $J = 8.8$  Hz,

z, 2 H), 6.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 6.87 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1 H), 6.82 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 6.75 (dd,  $J = 8.5, 2.9$  Hz, 1 H), 3.21 (h,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 1.13 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6 H)

#### 【0065】例10：化合物10の合成

化合物VII-1 2.66 g (5.20 mmol)を無水塩化メチレン 17 ml に懸濁し、銅粉 413 mg を加えた。氷冷下 3,5-ジメチル-4-ハイドロキシベンズアルデヒド 600 mg (4.00 mmol)、トリエチルアミン 0.5 ml を加え、室温で7時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を塩化メチレンで抽出した。有機相を 2 N 塩酸、食塩水で洗い、 $MgSO_4$  で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 10) で精製して、化合物VIII-1 886 mg (74 %)を得た。

化合物VIII-1 :

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.94 (s, 1 H), 7.63 (s, 2 H), 6.75 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1 H), 6.67 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 6.35 (dd,  $J = 8.8, 3.1$  Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.27 (h,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 2.197 (s, 3 H), 2.195 (s, 3 H), 1.16 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6 H)

【0066】 $TiCl_4$  1.69 g (8.86 mmol)を四塩化炭素 8 ml にとかしたものアルゴン下、氷冷した THF 22 ml に 15 分かけて加えた。黄色い沈殿が生じたところで、化合物VIII-1 880 mg (2.95 mmol)、チアゾリジンジオン 415 mg (3.54 mmol)、無水ピリジン 3.1 ml (39 mmol) の THF 22 ml 溶液を 0°C で加え、室温で4.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、固形物を濾過して除去し、濾液を水、2 N 塩酸、飽和重曹水、食塩水で順次洗い、 $MgSO_4$  で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) で精製して、化合物VII I-2 934 mg (80 %)を得た。

化合物VIII-2 :

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ , 30°C) 12.56 (br s, 1 H), 7.71 (s, 2 H), 7.38 (s, 2 H), 6.81 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H), 6.75 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1 H), 6.34 (dd,  $J = 9.0, 3.1$  Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.19 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 2.10 (s, 6 H), 1.10 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6 H)

【0067】化合物VIII-2 100 mg (0.25 mmol)を無水塩化メチレン 2 ml に懸濁し、0 °C にて  $BBr_3$  (1 M 塩化メチレン溶液) 0.76 ml (0.76 mmol)を加え、2時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗い、 $MgSO_4$  で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) で精製して、化合物10 96 mg (99 %)を得た。

化合物10：無色板状結晶 (酢酸エチル)；融点 210 °C；

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ , 30°C) 12.56 (br s, 1 H),

8.92 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.37 (s, 2 H), 6.64 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.23 (dd, J = 8.6, 3.0 Hz, 1 H), 3.16 (h, J = 7.0 Hz, 1 H), 2.09 (s, 6 H), 1.09 (d, J = 7.1 Hz, 6 H)

【0068】例11：化合物11の合成

化合物 I-2 3.94 g (9.20 mmol) を無水塩化メチレン 30 mlに懸濁し、銅粉 793mg を加えた。氷冷下、化合物 IX-1 3.00 g (7.67 mmol) 、トリエチルアミン1 ml を加えた後、室温で20時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を塩化メチレンで抽出した。有機相を2N塩酸、食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（酢酸エチル:n-ヘキサン=1:12）で精製して、化合物 IX-2 1.10 g (40 %)を得た。

化合物 IX-2：

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.72 (s, 2 H), 6.85 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 6.71 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H)

【0069】化合物 IX-2 1.09 g (2.24 mmol) を酢酸エチル 18 mlに溶かし、Pt-C 300 mgを加えて室温で接触水素還元した。1時間後、5% Pt-C 200 mg及び酢酸エチル 3ml を追加した。2時間後、セライト濾過、溶媒留去後、残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン:n-ヘキサン=1:2）で精製して、化合物 IX-3 748 mg (73 %)を得た。

化合物 IX-3：

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.14 (s, 2 H), 6.80 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 6.70 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.62 (br s, 2 H)

【0070】化合物 IX-3 1.47 g (3.32 mmol) をアセトン 16 ml、水 4 ml に溶かし、濃塩酸 1.1 ml を加え、-15 °Cに置く。亜硝酸ナトリウム 346 mg (5.02 mmol) を水6.5 mlに溶かして徐々に加え、15分攪拌した。アクリル酸エチル 4.12 ml (38.6mmol) を滴下し、さらに40°Cにて酸化銅 (I) 164 mg (1.16 mmol) を徐々に加えた。20分後、反応液を酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10）ついでフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル:n-ヘキサン=1:20）で精製して、化合物 IX-4 318 mg (18 %)を得た。

化合物 IX-4：

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.72 (s, 2 H), 6.82 (d, J = 9.3 Hz, 2 H), 6.69 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 4.41 (d, J = 7.7, 6.8 Hz, 1 H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.29 (dd, J = 14.3, 6.8 Hz, 1 H), 3.11 (dd, J = 14.1, 7.7 Hz, 1 H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)

【0071】化合物 IX-4 314 mg (0.56 mmol) 、チオ

ウレア 54 mg (0.71 mmol) をスルフォラン 10 mlに溶かし、120 °Cにて 90 分攪拌した。酢酸 14 ml、濃塩酸 3 ml、水 1.5 ml の混合溶液を反応液に室温で加えた後、90°Cで18時間攪拌した。反応液に重曹を加え、二酸化炭素が出終わった後、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和重曹水、食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4→1:3）で精製して、化合物 IX-5 53 mg (17 %)を得た。

化合物 IX-5：

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.73 (s, 2 H), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 6.69 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 4.53 (d, J = 9.5, 4.0 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.47 (dd, J = 14.3, 4.0 Hz, 1 H), 3.10 (dd, J = 14.1, 9.4 Hz, 1 H)

【0072】化合物 IX-5 53 mg (0.094 mmol) を無水塩化メチレン 2 ml にとかし、0 °CにてBBr<sub>3</sub> (1 M 塩化メチレン溶液) 0.28 ml (0.28 mmol) を加え、3時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去して化合物 IX-6 の粗生成物 46 mg (90 %)を得た。

化合物 IX-6：

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.06 (br s, 1 H), 7.73 (s, 2 H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 6.64 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 4.70 (s, 1 H), 4.52 (dd, J = 9.5, 4.0 Hz, 1 H), 3.46 (dd, J = 14.3, 4.0 Hz, 1 H), 3.09 (d, J = 14.3, 9.5Hz, 1 H)

【0073】化合物 IX-5 45 mg (0.082 mmol) をアンモニア水 2 ml にとかし、ヨウ化カリウム 84 mg (0.51 mmol) 、ヨウ素 25 mg (0.098 mmol) を水 1 mlに溶かして加え室温で40分攪拌した。反応液に2N塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機相を亜硫酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（2回；メチレンクロライド:酢酸エチル=4:1、および10:1）で精製して、化合物 1 1.26 mg (48 %)を得た。

化合物 11：無色油状物質；

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.10 (br s, 1 H), 7.73 (s, 2 H), 7.07 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.65 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 5.07 (s, 1 H), 4.53 (dd, J = 9.5, 4.1 Hz, 1 H), 3.47 (dd, J = 14.1, 4.0Hz, 1 H), 3.10 (dd, J = 14.3, 9.5 Hz, 1 H)

【0074】例12：化合物12の合成

化合物 IV-1 3.32 g (6.14 mmol) を無水塩化メチレン 30 mlに懸濁し、銅粉 529 mg (8.33 mmol) を加えた。氷冷下、化合物 IX-1 2.00 g (5.11 mmol) 、トリエチルアミン 0.7 ml (5.11 mmol) を加えた後、室温で40

時間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を濃縮して、酢酸エチルで抽出した。有機相を 2 N 塩酸、食塩水で洗い、 $MgSO_4$  で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 20）で精製して、化合物 IX-7 1.47 g (52 %) を得た。

化合物 IX-7 :

$^1H$ -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.37 (s, 2 H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.40 (d, J = 8.8, 3.1 Hz, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 1.30 (s, 9 H)

【0075】化合物 IX-7 920 mg (1.66 mmol) を酢酸エチル 25 ml、エタノール 5 ml に溶かし、5% Pt-C 200 mg を加えて室温で接触水素還元した。5 時間後、Pt-C 100 mg を加え、更に 8 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロフォルム）で精製して、化合物 IX-8 648 mg (75 %) を得た。

化合物 IX-8 :

$^1H$ -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.16 (s, 2 H), 6.90 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.42 (d, J = 8.8, 3.1 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.62 (br s, 2 H), 1.35 (s, 9 H)

【0076】化合物 IX-8 220 mg (0.42 mmol) をアセトン 3 ml、水 0.7 ml に溶かし、濃塩酸 0.15 ml を加え、-15 °C に置く。亜硝酸ナトリウム 38 mg (0.55 mmol) を水 1 ml に溶かして徐々に加え、15 分攪拌した。アクリル酸エチル 0.46 ml (4.20 mmol) を滴下し、40°C にて酸化銅 18 mg (0.13 mmol) を徐々に加えた。20 分後、反応液を酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗い、 $MgSO_4$  で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 10）で精製して、化合物 IX-9 81 mg (30 %) を得た。

化合物 IX-9 :

$^1H$ -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.72 (s, 2 H), 6.89 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.36 (d, J = 8.8, 3.1 Hz, 1 H), 4.41 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.29 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 1 H), 3.10 (dd, J = 14.0, 7.5 Hz, 1 H), 1.34 (s, 9 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)

【0077】化合物 IX-9 147 mg (0.23 mmol)、チオウレア 22 mg (0.29 mmol) をスルフォラン 3 ml に溶かし、120 °C にて 90 分攪拌した。酢酸 6 ml、濃塩酸 2 ml、水 1 ml の混合溶液を反応液に室温で加えた後、90°C で 20 時間攪拌した。反応液に重曹を加え、二酸化炭素が出終わった後、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和重曹水、食塩水で洗い、 $MgSO_4$  で脱水した。溶媒留去して、化合物 IX-10 の粗生成物 33 mg (22 %) を得た。

た。

化合物 IX-10 :

$^1H$ -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.16 (br, 1 H), 7.73 (s, 2 H), 6.88 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.37 (dd, J = 8.8, 3.1 Hz, 1 H), 4.53 (dd, J = 9.5, 4.2 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.46 (dd, J = 14.1, 4.0 Hz, 1 H), 3.09 (dd, J = 14.3, 9.5 Hz, 1 H), 1.34 (s, 9 H)

【0078】化合物 IX-10 45 mg (0.070 mmol) を無水塩化メチレン 2 ml に懸濁し、0 °C にて  $BBr_3$  (1 M 塩化メチレン溶液) 0.21 ml (0.21 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗い、 $MgSO_4$  で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 1）、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：酢酸エチル = 100 : 1）で精製して、化合物 12 32 mg (75 %) を得た。

化合物 12 : 無色油状物質；

$^1H$ -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.97 (b, 1 H), 7.73 (s, 2 H), 6.86 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 6.54 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.30 (dd, J = 8.5, 3.2 Hz, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 4.53 (dd, J = 9.3, 4.2 Hz, 1 H), 3.46 (dd, J = 14.2, 4.1 Hz, 1 H), 3.10 (dd, J = 14.4, 9.5 Hz, 1 H), 1.38 (s, 9 H)

【0079】例13：化合物13の合成

化合物 VII-1 4.40 g (8.59 mmol) を無水塩化メチレン 30 ml に懸濁し、銅粉 740 mg を加えた。氷冷下、化合物 IX-1 2.80 g (7.16 mmol)、トリエチルアミン 0.9 ml を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を塩化メチレンで抽出した。有機相を 2 N 塩酸、食塩水で洗い、 $MgSO_4$  で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 10）で精製して、化合物 IX-11 3.50 g (91 %) を得た。

化合物 IX-11 :

$^1H$ -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.73 (s, 2 H), 6.79 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.39 (d, J = 8.8, 3.1 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.29 (h, J = 6.8 Hz, 1 H), 1.18 (d, J = 7.0 Hz, 6 H)

【0080】化合物 IX-11 3.50 g (6.49 mmol) を酢酸エチル 30 ml にとかし 5% Pt-C 1.0 g を加え、室温で接触水素還元した。4 時間後、セライト濾過し、溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロフォルム）で精製して、化合物 IX-12 3.35 g (定量的) を得た。

化合物 IX-12 :

$^1H$ -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.16 (s, 2 H), 6.78 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.43 (d, J = 8.8, 3.1 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.63 (s,

2 H), 3.28 (h, J = 7.0 Hz, 1 H), 1.18 (d, J = 7.0 Hz, 6 H)

【0081】化合物 IX-12 3.30 g (6.48 mmol) をアセトン 32 ml、水 8 ml に溶かし、濃塩酸 2.1 ml を加え、-15 °C に置く。亜硝酸ナトリウム 582 mg (8.43 mmol) を水 12 ml に溶かして徐々に加え、15分攪拌した。アクリル酸エチル 7.01 ml (64.8 mmol) を滴下し、ついで 40 °C にて酸化銅 276 mg (1.94 mmol) を徐々に加えた。30分後、反応液を酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 20) で精製して、化合物 IX-13 788 mg (19%) を得た。

化合物 IX-13 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.72 (s, 2 H), 6.78 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 9.0, 3.0 Hz, 1 H), 4.42 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.28 (m, 2 H), 3.11 (dd, J = 13.0, 7.5 Hz, 1 H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.18 (d, J = 7.0 Hz, 6 H)

【0082】化合物 IX-13 783 mg (1.25 mmol)、チオウレア 121 mg (1.58 mmol) をスルフォラン 6 ml に溶かし、120 °C にて 90 分攪拌した。酢酸 9 ml、濃塩酸 6.7 ml、水 3.3 ml の混合溶液を反応液に室温で加えた後、90°C で 1.7 時間攪拌した。反応液に重曹を加え、二酸化炭素が出終わった後、エーテルで抽出した。有機相を飽和重曹水、食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) で精製して、化合物 IX-14 318 mg (40 %) を得た。

化合物 IX-14 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.07 (br s, 1 H), 7.73 (s, 2 H), 6.78 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.36 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1 H), 4.53 (d, J = 9.5, 4.2 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.47 (dd, J = 14.3, 4.2 Hz, 1 H), 3.28 (h, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.10 (dd, J = 14.1, 9.6 Hz, 1 H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6 H)

【0083】化合物 IX-14 312 mg (0.49 mmol) を無水塩化メチレン 5 ml に懸濁し、0 °C にて BBr<sub>3</sub> (1 M 塩化メチレン溶液) 1.48 ml (1.48 mmol) を加え、1.2 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 4 : 5) で精製して、化合物 13 302 mg (99 %) を得た。

化合物 13 : 無色油状物質；

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.03 (br s, 1 H), 7.73 (s, 2 H), 6.75 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.31 (dd, J = 8.6, 3.1 Hz, 1 H), 4.53 (d,

d, J = 9.3, 4.0 Hz, 1 H), 4.51 (s, 1 H), 3.47 (dd, J = 14.3, 4.0 Hz, 1 H), 3.17 (h, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.10 (dd, J = 9.5 Hz, 1 H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6 H)

【0084】例14：化合物14の合成

化合物 VIII-2 703 mg (1.91 mmol) を DMF 10 ml に溶かし、10 % Pd-C 500 mg を加え、50°C で接触水素還元した。1 時間後、10 % Pd-C 500 mg、DMF 2 ml を追加した。更に、2 時間後、10 % Pd-C 500 mg、DMF 4 ml を追加した。6 時間後、反応液をセライト濾過し、濃縮した。残査をフラッシュシリカゲルカラムカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4、2 回) で精製して、化合物 VIII-3 440 mg (62 %；原料回収 77 mg) を得た。

化合物 VIII-3 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 11.99 (br s, 1 H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.79 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1 H), 4.86 (dd, J = 9.3, 4.4 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.33 (dd, J = 13.9, 4.4 Hz, 1 H), 3.22 (h, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.07 (dd, J = 14.1, 9.0 Hz, 1 H) 1.11 (d, J = 7.0 Hz, 6 H)

【0085】化合物 VIII-3 340 mg (0.92 mmol) を無水塩化メチレン 6 ml に懸濁し、0 °C にて BBr<sub>3</sub> (1 M 塩化メチレン溶液) 2.75 ml (2.75 mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあけ、塩化メチレンで抽出した。有機相を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒留去後、残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) で精製して、化合物 14 328 mg (定量的) を得た。

化合物 14 : 無色油状物質；

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 11.99 (br s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.79 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.65 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1 H), 4.85 (dd, J = 9.3, 4.4 Hz, 1 H), 3.32 (d, J = 14.1, 4.4 Hz, 1 H), 3.19 (h, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.06 (dd, J = 14.3, 9.5 Hz, 1 H), 1.11 (d, J = 7.1 Hz, 6 H)

【0086】例15：化合物15の合成

化合物 VIII-5 828 mg (20.9 mmol) を DMF 15 ml に溶かし、10 % Pd-C 600 mg を加え、50°C で接触水素還元した。2 時間後、10 % Pd-C 300 mg、DMF 2 ml を追加した。5 時間後、セライト濾過、溶媒留去後、残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4) で精製して、化合物 VII-6 674 mg (81 %；原料回収 144 mg) を得た。

化合物 VIII-6 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.15 (br s, 1 H), 6.94 (s,

2 H), 6.75 (d, J = 11.4, 3.1 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 13.9, 2.8 Hz, 1 H), 6.31 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1 H), 4.54 (dd, J = 10.1, 2.8 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.52 (dd, J = 13.9, 2.8 Hz, 1 H), 3.05 (dd, J = 14.1, 10.3 Hz, 1 H), 2.11 (s, 6 H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, '6 H)

【0087】化合物 VIII-6 670 mg (1.68 mmol) を無水塩化メチレン 5 ml に懸濁し、0 °Cにて  $\text{BBr}_3$  (1 M 塩化メチレン溶液) 5.04 ml (5.04 mmol) を加え、2.5 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗い、 $\text{MgSO}_4$  で脱水した。溶媒留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル : n-ヘキサン = 2 : 3）で精製して、化合物 15 542 mg (84 %) を得た。

化合物 10：無色油状物質；

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 12.02 (br s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 7.00 (s, 2 H), 6.62 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.55 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.19 (dd, J = 12.9, 8.5 Hz, 1 H), 4.89 (dd, J = 9.5, 3.4 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 14.2, 4.4 Hz, 1 H), 3.13 (h, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.03 (dd, J = 13.9, 9.5 Hz, 1 H), 2.01 (s, 6 H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 6 H)

【0088】試験例1：COS-1細胞における甲状腺ホルモン核内受容体転写活性化試験

ヒト甲状腺ホルモン核内受容体  $\alpha$  (hTR  $\alpha$ ) 発現ベクター、レポータープラスミド (TREpalx3-TKLUC) を導入した COS-1細胞を用いて、そのリガンド依存的な転写活性能を Promega 社のルシフェラーゼアッセイシステムにより検定した。各化合物の濃度依存的甲状腺ホルモン受容体活性化能を測定した。表 2 及び表 3 中の値はネガティブコントロールである溶媒だけを添加したときの転写活性化を 1 としたときの相対値を示し、濃度は対数値で

示した。T3は3, 5, 3'-トリヨードチロニンを示す。

### 【0089】

#### 【表2】

化合物	濃 度			
	-9	-8	-7	-6
T3	11.7	30.5	38.6	
1	1.8	1.7	5.5	30.5
5	1.5	2.2	5.5	28.7
11	2.6	6.9	29.9	37.8
12	3.5	16.3	32.4	32.5

### 【0090】

#### 【表3】

化合物	濃 度			
	-9	-8	-7	-6
T3	4.9	20.0	24.6	
2	1.1	1.0	1.3	3.7
3	1.5	1.2	1.2	1.6
4	1.3	1.0	1.6	6.8
6	1.0	1.2	1.0	0.9
7	1.3	1.5	1.4	1.3
8	1.3	1.9	8.0	27.9
13	3.4	18.3	26.4	28.7

【発明の効果】本発明の化合物は甲状腺ホルモン様作用を有しており、例えば、肥満症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症などの疾患の治療及び／又は予防のための医薬の有効成分として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

A 6 1 K 31/425

識別記号

6 0 1

F I

A 6 1 K 31/425

テーマコード (参考)

6 0 1